[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/20
A61K 9/28

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99812787.6

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1170525C

[22] 申请日 1999.8.27 [21] 申请号 99812787.6
[30] 优先权
[32] 1998. 8.28 [33] DE [31] 19839276.1
[86] 国际申请 PCT/EP1999/006314 1999.8.27
[87] 国际公布 WO2000/012068 德 2000.3.9
[85] 进入国家阶段日期 2001.4.28
[71] 专利权人 克诺尔有限公司
地址 德国路德维希港
[72] 发明人 R·斯彭格勒 J·罗森贝格
审查员 卢立明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 温宏艳 郜 红

权利要求书 1 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 生产固态剂型的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种生产固态剂型的方法，该方法包括制备一种由至少 1 种聚合物粘合剂、至少 1 种活性成分以及任选的普通添加剂组成的塑性混合物，以及采用成型模具将该塑性混合物成形为固态剂型。 成型期间，将一种改变表面性质的试剂以精细分散的方式沉积到该塑性混合物的表面上。所述改变表面性质的试剂优选是表面活性剂、亲脂化合物、抗氧化剂、着色剂或具有抗静电作用和/或润滑作用的试剂。

ISSN1008-4274

1.一种生产固态剂型的方法，该方法包括制备塑性混合物，该塑性混合物由基于塑性混合物各组分的总重量计 10～99.9 wt%至少 1 种聚合物粘合剂、基于塑性混合物各组分的总重量计 0.1～90 wt%至少 1 种活性成分以及适当的话，传统添加剂组成，所述塑性混合物中各组分的重量百分比之和为 100%，以及采用模具将该不含溶剂的塑性混合物成形为固态剂型，其中一种改变表面性质的试剂在成形期间以精细分散的形式被施涂到塑性混合物表面上，所述改变表面性质的试剂选自表面活性剂、亲脂化合物、抗氧化剂、着色剂、具有抗静电效应和/或润滑效应的试剂及其混合物，所述改变表面性质的试剂的含量占到所获固态剂型总重量的 0.01～1.0 wt%，其中改变表面性质的试剂最初以精细分散的形式施涂到将要接触待成形塑性混合物的模具表面，该模具表面每次接触塑性混合物之后，就重新涂覆改变表面性质的试剂。

2.权利要求 1 的方法，其中模具包含 2 个反向旋转的模塑辊，其中至少 1 个模塑辊具有接受和成形塑性混合物的凹陷。

3.权利要求 2 的方法，其中改变表面性质的试剂向模塑辊上的施涂通过模塑辊的底部从浴中经过，或者通过将该试剂喷涂上去，或者利用刷子施涂来实现的。

4.以上权利要求中任何一项的方法，其中改变表面性质的试剂是表面活性剂。

5.权利要求 1～3 中任何一项的方法，其中改变表面性质的试剂是亲脂化合物，选自甘油酯、蜡、脂肪酸、脂肪醇、烷属烃、硅氧烷和磷脂。

6.权利要求 1～3 中任何一项的方法，其中改变表面性质的试剂是抗氧化剂。

7.权利要求 1～3 中任何一项的方法，其中改变表面性质的试剂是着色剂。

8.权利要求 1～3 中任何一项的方法，其中改变表面性质的试剂是具有抗静电效应和/或润滑效应的试剂。

生产固态剂型的方法

本发明涉及一种生产固态剂型的方法，该方法包括:制备由至少1种聚合物粘合剂、至少1种活性成分以及适当的话，传统添加剂组成的塑性混合物，以及采用模具将该塑性混合物成形为固态剂型。

一种通过含活性成分的熔体的挤出以及随后的压延以生产固态剂型的方法公开在，例如 DE-A-17 66 546 和 US-A-4,880,585 中。该方法基于将活性成分镶嵌在载体，例如脂肪类物质或水溶性、热塑性聚合物的熔体中这一原理。由活性成分、聚合物以及适当的话，其他助剂组成的混合物，在例如挤塑机中熔融而形成熔体，然后该熔体在随后的成形压延机中成形为片剂，片剂冷却而变硬。

固态剂型一般不仅包含载体物质，而且包含1种或多种助剂。另一方面，这些助剂对于控制活性成分的释放，防止活性成分因光照和/或氧化而分解，掩盖活性成分的不愉快味道，使剂型着色以易于辨认等，常常是不可缺少的。另一方面，助剂对于保证生产期间、随后的加工步骤等期间剂型的满意工业加工性能，通常也是必要的。

所要求的助剂通常被结合到片剂组合物，即，最终剂型中时，它们是均匀地分散在剂型的整个体积内的。然而，大多数使用的助剂只有在剂型的表面才发挥作用。这就是说，仅有位于最外表面层及其以下几微米的那部分助剂对所要求的效应做出贡献。因此，为了在表面具有充足的浓度，就需要在片剂组合物中结合进较高浓度的这些助剂。片剂体积内大多数助剂依然未起作用，这使得片剂的生产成本不必要地增加。助剂与活性成分或者与构成基质的物质之间还可能发生不希望的相互作用。另外，片剂组合物的配方自由度(选择余地)也将由于只能使用彼此相容的活性成分和助剂而受到限制。

另一方面，在制造的最后一步中在片剂上涂布一个薄层，例如水溶性聚合物的技术是已知的。被膜(包衣)片剂就是这样生产的。倘若需要在通过熔体压延生产的片剂外表面加上涂层，则必须在片剂冷却后的单独步骤中施加该涂层。按传统方式，这是通过喷涂到转鼓中，通过浸涂或者在流化床之类的设备中实施的。为施加涂层的传统方法都需要比较大的能量输入，因为喷涂溶液中使用的溶剂，在喷涂到片

剂上去以后必须迅速地再移出。另外，涂布过程通常耗时达数小时，因为喷涂速率无法设定得如所要求的那样高。

WO 96/19963 描述了一种通过熔体压延生产包衣片剂的方法，其中含活性成分的熔体被引入到 2 个片状涂层材料之间并一起进入压延模塑辊。然而，该方法仅适合容易制成片材形式的助剂。

DE-A-44 46 467 描述了一种通过熔体压延生产透镜状片剂的方法。该公开物指出，可使用备有脱模剂的模塑辊。适宜脱模剂的例子是有机硅树脂漆。这意味着，模塑辊仅以脱模剂作为衬里涂布一次，而该脱模剂本身则不从模塑辊向(待)压片混合物转移。

本发明的目的是提供通过熔体挤出生产固态剂型的方法，其中固态剂型的表面性质可通过简单、省钱、省料的方式加以改善。

我们发现，这一目的可通过在成形期间将一种改变表面性质的精细分散形式的试剂施涂到塑性混合物表面来实现。由固态剂型的成形过程所创造的塑性混合物外表面，这样一来便带上一种改变表面性质的试剂。

因此，本发明涉及一种生产固态剂型的方法，该方法包括制备由至少 1 种聚合物粘合剂、至少 1 种活性成分以及适当的话，传统添加剂组成的塑性混合物，以及采用模具将该塑性混合物成形为固态剂型，其中一种改变表面性质的试剂在成形期间以精细分散的形式被施涂到塑性混合物表面上。本发明方法优选按连续方式实施。对本发明方法来说重要的是，要保证改变表面性质的试剂的连续供应。重要的还在于，改变表面性质的试剂在塑性混合物尚未完全固化的时刻就施涂上去。

术语“成形”可涵盖预成形和最终成形等步骤。“预成形”是指任何在进行期间塑性混合物的表面面积对体积的比值基本上近似于最终剂型的比值的加工程序。预成形的塑性混合物在最终成形期间优选受到忽略不计的剪切力，这样，表面的要素将不会混入到内部。

预成形例如可看作是塑性混合物挤出形成带材或片材。因此，以下的操作方式也可认为属于本发明范围之内，即:将改变表面性质的试剂施加到预成形塑性混合物的表面，例如带材或片材表面，然后它们再进行最终成形。

本发明方法能够节省相当多的助剂却仍无损于其效力，因为按本

发明制取的剂型所包含的助剂，绝大部分或者完全呆在它们的表面，与此同时，沿着剂型的体积分布的助剂浓度便可大大减少，或者用于压片的组合物可保持不含助剂。

改变表面性质的试剂是以精细分散的形式施涂的。这就是说，该试剂是处于粉末状态或液体形式的，而不是紧密形式，例如片材。改变表面性质的试剂可以粉末、溶液、悬浮体、乳液或分散体的形式进行施涂。当需要液态载体来生产溶液、悬浮体、乳液或分散体时，可选择它们为挥发性的或者不挥发的。

改变表面性质的试剂，就本发明目的而言是指所有适合药用的助剂，只要它能改变完全或部分地由表面效应所致剂型的物理和/或化学性质，例如颜色、倾倒性、分离特性、表面滑动、筛分性、透汽和/或透气性、透明度、亲脂性/亲水性、氧化还原电势、表面张力等。该术语涵盖通常被加入到片剂组合物中的助剂以及由于本发明而首次使用的助剂。

依用以改变表面性质的试剂本性而定，该试剂可以镶嵌在或者部分地溶解在塑性混合物表面中。在每种情况下，其目的都是令改变表面性质的试剂永久性地附着到形成的剂型上.

在本发明优选实施方案中，改变表面性质的试剂是表面活性剂，优选其 HLB(亲水/亲油平衡值)大于 10。表面活性剂能增加剂型的可湿性，从而改善溶解性。另外，表面活性剂还可改善剂型的脱模特性。可举出的合适表面活性剂是:聚羟基乙烯脱水山梨醇的脂肪酸单酯，例如聚乙二醇 20 脱水山梨醇的单月桂酸酯(HLB 16.7)、聚乙二醇 20 脱水山梨醇的单硬脂酸酯(HLB 14.9)、聚乙二醇 20 脱水山梨醇单油酸酯(HLB 15.0)、聚羟基乙烯脂肪醇醚或脂肪酸酯，例如聚羟基乙烯鲸蜡基十八烷基醚(Cremophor® O,HLB 16.1)、聚羟基乙烯 23 月桂基醚(HLB 16.9)、聚羟基乙烯 8 硬脂酸酯(HLB 11.1)、聚羟基乙烯 40 硬脂酸酯(HLB 16.8)、聚羟基乙烯 100 硬脂酸酯(HLB 18.8)、环氧乙烷环氧丙烷嵌段共聚物(Pluronic®)、乙氧基化甘油三酯，例如聚乙氧基化蓖麻油 40(Cremophor® EL; HLB 12～14)。聚乙氧基化氢化蓖麻油 40(Cremophor® RH;HLB 14～16)。

在本发明另一种优选的实施方案中，改变表面性质的试剂是亲脂化合物，优选地选自甘油酯、蜡、脂肪酸、脂肪醇、烷属烃、硅氧烷

和磷脂。用于本发明目的的亲脂化合物的使用使得剂型的表面变为亲脂的。这样一来，例如就可以延缓活性成分的释放并因此延缓药物产品开始作用的时间。另外，还可降低剂型作为散料贮存期间的粘连。水或水蒸汽或者空气中其他成分向剂型内部的渗透也可减少或受到抑制，这将有利于剂型的贮存稳定性。适合本发明目的的亲脂化合物例子，尤其是烃类，例如液体或固体石蜡、凡士林；脂肪醇，例如鲸蜡醇、十八烷醇、鲸蜡-十八烷混合醇(Lanette® 0)、2-辛基十二烷醇(Eutanol®G)；脂肪酸，例如硬脂酸；脂肪酸盐，例如硬脂酸镁、硬脂酸钙；甘油酯，例如花生油、橄榄油、麻油、氢化花生油、氢化棉籽油、氢化蓖麻油、半合成及合成甘油酯；蜡，例如蜂蜡、棕榈蜡、棕榈酸鲸蜡酯、羊毛蜡(Lanolin®)、肉豆寇酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、Cetiol® V、油酸乙酯；磷脂，例如蛋卵磷脂和大豆卵磷脂。

在本发明另一种优选实施方案中，改变表面性质的试剂是抗氧化剂，优选地选自抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基茴香醚、没食子酸丙酯和生育酚类。蜡状抗氧化剂，特别是熔点低于100℃的，是优选的。抗氧化剂的使用可防止贮存期间剂型的氧化敏感成分因大气氧的进入被氧化。

在本发明另一种优选实施方案中，改变表面性质的试剂是着色剂，例如可溶性染料或无机或有机颜料。可举出的合适着色剂是氧化铁、滑石粉、碳酸钙、二氧化钛，例如以氧化铝色淀的有机染料，如赤藓红、橙黄S、酒石黄、靛蓝、Ponceau 4R、喹啉黄、专利蓝V；偶氮染料等。还想到，诸如氧化铁之类不溶解彩色颜料的使用关系到脱模性能的改善。

在本发明另一种优选实施方案中，改变表面性质的试剂是一种具有抗静电效应和/或润滑剂效应的试剂。抗静电剂可改善剂型的倾倒性、分离特性、表面滑动以及筛分性。合适的抗静电剂，例如尤其可举出乙二醇、甘油、Aerosil、聚乙二醇酯、聚乙二醇、磷酸二钙和乳糖。可用润滑剂来改善剂型的脱模。可举出的合适润滑剂，特别是硬脂酸镁、二十二烷酸钙、富马酸十八烷基酯钠、聚乙二醇、磷脂酰胆碱衍生物、硬脂酸、滑石粉、Aerosil、硬脂酸钙、甘油酯、氢化棉籽油、氢化蓖麻油和稻米淀粉。

不言自明，某一种改变表面性质的试剂可同时地被一个以上上述

优选实施方案所包容。另一方面，来自2或更多个上述实施方案的改变表面性质的试剂可以组合起来并同时地或顺序地用于施涂。

通常优选的是，改变表面性质的试剂或者改变表面性质的试剂混合物占到制成的固态剂型总重量的约0.01～1.0wt%，优选约0.01～0.5 wt%，尤其优选约0.01～约0.3 wt%。

剂型在本发明的情况下是指所有适合用于下列目的的剂型：用作药物产品、农作物处理产品、动物饲料产品和人用食品以及用于供应香料和香水的形式。这些例如包括：任何形状的片剂、切片、丸粒，还有较大的形式，例如方块、砖块或圆柱形等形式，后者尤其可用作动物饲料或人用食品。

塑性混合物一般包含：

a)0.1～90 wt%，尤其是0.1～60 wt%(以剂型总重量为基准)活性成分，

b)10～99.9 wt%，尤其是40～99.9 wt%聚合物粘合剂，以及

c)合适的话，添加剂。

粘合剂应优选在生理环境中溶解或可溶胀。适当粘合剂的例子是聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)与乙烯基酯，特别是与醋酸乙烯的共聚物，醋酸乙烯与巴豆酸的共聚物，部分水解的聚醋酸乙烯、聚乙烯醇、聚(丙烯酸羟烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(Eudragit型)、甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸的共聚物、纤维素酯、纤维素醚，特别是甲基纤维素和乙基纤维素、羟烷基纤维素，特别是羟丙基纤维素，羟烷基烷基纤维素，特别是羟丙基乙基纤维素，邻苯二甲酸纤维素，特别是乙酸邻苯二甲酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、淀粉、淀粉衍生物，例如麦芽糖糊精，糖醇，例如甘露醇或palatinose和甘露聚糖，特别是半乳甘露聚糖。聚合物的K值(H. Fikentscher的方法《纤维素化学》13,1932,58～64和71～74)介于10～100，优选12～70，尤其是12～35；对于PVP(聚乙烯基吡咯烷酮)来说，优选12～35，尤其是12～17。

聚合物粘合剂必须在50～180，优选60～130℃的全部成分的整个混合物中软化或熔融，以便使组合物可以挤出。因此，混合物的玻璃化转变温度必须低于180℃，优选低于130℃。需要的话，它可利

用传统药理学可接受增塑用助剂予以降低，例如长链醇、乙二醇、丙二醇、甘油、三羟甲基丙烷、三甘醇、糖醇，例如丁二醇类、戊醇类和季戊四醇或己醇类，聚乙二醇类、聚丙二醇类、聚乙二醇/丙二醇、硅氧烷、芳族羧酸酯(例如，邻苯二甲酸二烷基酯、偏苯三酸酯、苯甲酸酯、对苯二甲酸酯)或脂族二羧酸酯(例如，己二酸二烷基酯、癸二酸酯、壬二酸酯、柠檬酸酯和酒石酸酯)、脂肪酸酯，例如甘油单-、甘油二-或甘油三-乙酯或磺基琥珀酸二乙酯钠盐。增塑剂的浓度，以组合物总重量为基准一般介于 0.5～15 wt%，优选 0.5～5 wt%。该混合物优选不含增塑剂。用于本发明目的的药物活性成分是指所有具有药物作用且副作用极小的物质，只要它们在加工条件下不分解。每剂量单位活性成分的数量和浓度可在宽范围内变化，具体视活性和释放速率而定。唯一的条件是，它们能够达到所要求的作用。因此，活性成分的浓度可为 0.1～95，优选 20～80，尤其是 30～70 wt%。还可以使用活性成分的组合，例如布洛芬/咖啡因。用于本发明目的的活性成分还有维生素和矿物质以及农作物处理剂和杀虫剂。维生素包括维生素 A 种、B 种，即不仅是 B1、B2、B6 和 B12 和烟酸和烟酰胺，而且包括具有维生素 B 性质的化合物，例如腺嘌呤、胆碱、泛酸、维生素 H、腺嘌呤核苷酸(adenylic acid)、叶酸、乳清酸、潘氨酸、肉毒碱、对氨基苯甲酸、肌醇和硫辛酸(lipoic acid)，以及维生素 C、D 种、E 种、F 种、H 种、I 种和 J 种、K 种和 P 种维生素。用于本发明目的的活性成分还包括治疗用肽。

活性成分是指，就本发明目的而言，所有具有生理作用的物质，只要它们在加工条件下不分解。它们尤其是，药物活性成分(用于人和畜)、农作物处理用活性成分、杀虫剂、动物血和人血液制品的活性成分、香料和香水。每剂量单位的活性成分数量和浓度可在宽范围内变化，具体视活性和释放速率而定。唯一的条件是，它们能达到所要求的作用。因此，活性成分的浓度可为 0.1～95，优选 20～80，尤其是 30～70 wt%。还可以使用活性成分的组合。用于本发明目的的活性成分还有维生素和矿物质。维生素包括维生素 A 种、B 种，即不仅是 B1、B2、B6 和 B12 和烟酸和烟酰胺，而且包括具有维生素 B 性质的化合物，例如腺嘌呤(adenine)、胆碱、泛酸、维生素 H、腺嘌呤核苷酸(adenylic acid)、叶酸、乳清酸、潘氨酸、肉毒碱、对氨基苯

甲酸、肌醇和硫辛酸(lipoic acid)，以及维生素 C、D 种、E 种、F 种、H 种、I 种和 J 种、K 种和 P 种维生素。用于本发明目的的活性成分还包括治疗用肽。农作物处理剂包括，例如 vinclozolin、epoxiconazole 和 quinmerac。

本发明方法适合，例如用于处理下列活性成分：

醋丁洛尔(acebutolol)、易咳净(acetylcysteine)、乙酰水杨酸、阿昔洛韦(acyclovir)、阿普唑仑(alprazolam)、alfacalcidol、尿囊素(allantoin)、别嘌醇(allopurinol)、氨溴索(ambroxol)、氨丁卡霉素(amikacin)、阿米洛利(amiloride)、氨基乙酸、胺碘达隆(amiodarone)、阿米替林(amitriptyline)、氨氯地平(amlodipine)、阿莫西林(amoxicillin)、氨苄西林(ampicillin)、抗坏血酸、阿斯巴特(aspartame)、阿司咪唑(astemizole)、阿替洛尔(atenolol)、倍氯米松(beclomethasone)、苄丝肼(benserazide)、苯扎氯铵、苯佐卡因、苯甲酸、倍他米松(betamethasone)、苯扎贝特(bezafibrate)、维生素 H、比哌立登(biperiden)、比索洛尔(bisoprolol)、溴基安定(bromazepam)、溴苄环己胺(bromhexine)、溴麦角环肽(bromocriptine)、布地缩松(budesonide)、丁苯羟酸(bufexamac)、丁咯地尔(buflomedil)、丁螺环酮(buspirone)、咖啡因、樟脑、甲巯丙脯酸(captopril)、卡马西平、卡比多巴、卡铂、头孢克洛(cefachlor)、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢克肟、头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松、头孢呋辛、司来吉兰、氯霉素、氯己定、司来吉兰、氯噻酮、胆碱、环孢菌素、西司他丁、西咪替丁、环丙氟哌酸、西沙必利、顺铂、克红霉素、克拉维酸、氯米帕明、氯硝西泮、可乐定、克霉唑、可待因、考来烯胺、色甘酸、维生素 B12、环丙孕酮、去氯孕烯、地塞米松、右泛醇、右美沙芬、右丙氧芬、地西泮、双氯芬酸、地高辛、双氢可待因、双氢麦角胺、二氢春角碱、地尔硫䓬、苯海拉明、双嘧达莫、安乃近、丙比胺、多潘立酮、多巴胺、多西环素、依那普利、麻黄碱、肾上腺素、维生素 D2、麦角胺、红霉素、雌二醇、炔雌醇、依托泊甙、桉叶球剂(globulus)、法莫替丁、非洛地平、非诺贝特、非诺特罗、芬太尼、黄素单核苷酸、单核苷酸氟康唑、氟桂利嗪、氟尿嘧啶、氟西汀、氟比洛芬、呋塞米、加洛帕米、吉非贝齐、庆大霉素、银杏

biloba、格列本脲、格列吡嗪、氯氮平、甘草 glabra、灰黄霉素、愈创甘油醚、氟哌啶醇、肝素、玻璃糖醛酸、氢氯噻嗪、氢可酮、氢化可的松、氢吗啡酮、异丙托氢氧化铵、布洛芬、亚胺培南、吲哚美辛、碘海醇、碘帕醇、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯、异维 A 酸、酮替芬、酮康唑、酮洛芬、酮咯酸、拉贝洛尔、乳果糖、卵磷脂、左卡尼汀、左旋多巴、左谷酰胺、左炔诺孕酮、左甲状腺素、利多卡因、脂肪酶、米帕明、赖诺普利、洛哌丁胺、劳拉西泮、洛伐他丁、甲羟孕酮、薄荷脑、甲胺蝶呤、甲基多巴、甲泼尼龙、甲氧氯普胺、美托洛尔、咪康唑、咪达唑仑、米诺环素、米诺地尔、米索前列醇、吗啡、多种维生素混合物及其组合以及无机盐、N-甲麻黄碱、萘呋胺、萘普生、新霉素、尼卡地平、尼麦角林、烟酰胺、烟碱、烟酸、硝苯地平、尼莫地平、硝西泮、尼群地平、尼唑替丁、炔诺酮、诺氟沙星、炔诺孕酮、去甲替林、利霉菌素、氧氟沙星、奥美拉唑、奥丹亚龙、胰酶、泛醇、泛酸、对乙酰氨基酚、青霉素 G、青霉素 V、苯巴比妥、己酮可可碱、青霉素 V、苯福林、苯丙醇胺、苯妥英、吡罗昔康、多粘菌素 B、聚维酮碘、普伐他汀、普拉西米、哌唑嗪、泼尼松龙、泼尼松、溴隐亭、普罗帕酮、普萘洛尔、丙羟茶碱、伪麻黄碱、维生素 B6、奎尼丁、雷米普利、雷尼替丁、利血平、维生素 A、维生素 B2、利福平、芦丁、糖精、沙丁胺醇、salcatonin、水杨酸、西伐他停、生长激素、甲磺胺心定、螺内酯、硫糖铝、舒巴坦、磺胺甲基异噁唑、柳氮磺胺吡啶、舒必利、他莫昔芬、替加氟、替普瑞酮、特拉唑嗪、特布他林、特非那定、四环素、茶碱、维生素 B1、噻氯匹定、噻吗洛尔、氨甲环酸、维 A 酸、曲安奈德、氨苯蝶定、甲氧苄定、曲克芦丁、尿嘧啶、丙戊酸、万古霉素、verapamil、维生素 E、亚叶酸、齐多夫定。

优选的活性成分是布洛芬(作为外消旋物、对映异构体或富集的对映异构体)、酮洛芬、氟比洛芬、乙酰水杨酸、verapamil、对乙酰氨基酚、硝苯地平或卡托普利。

除了必须存在的改变表面性质的试剂之外，按本发明制取的剂型还可在其基质中包含传统药物助剂，其总量以聚合物粘合剂为基准最高为 100 wt%。传统药物助剂例如是增量剂和填充剂，例如氧化镁、氧化铝、二氧化钛、硬脂酸或其盐，例如镁或钙盐、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、滑石粉、蔗糖、乳糖、谷物或玉米淀粉、土豆粉、聚

乙烯醇，具体地说，浓度介于 0.02～50，优选 0.20～20 wt%，以混合物总重量为基准。

润滑剂，例如硬脂酸铝和钙、滑石粉和硅氧烷，使用浓度介于 0.1～5，优选 0.1～3 wt%，以混合物总重量为基准。

流动调节剂，例如动物或植物脂肪，特别是氢化形式的，以及室温下呈固体的那些。这些脂肪优选具有 50℃或更高的熔点。C_{12}、C_{14}、C_{16}和 C_{18}脂肪酸的甘油三酯是优选的。还可以使用蜡，例如巴西棕榈蜡。这些脂肪和蜡可有利地单独掺混，或者与单-和/或甘油二酯或磷脂，特别是卵磷脂一起掺混。单-和甘油二酯优选由上面提到的脂肪酸类型衍生而来。脂肪、蜡、甘油单-、甘油二酯和/或卵磷脂的总量，以特定层的组合物总重量为基准介于 0.1～30，优选 0.1～5 wt%；

染料，例如偶氮染料、有机或无机颜料或者天然来源染料，优选无机颜料，其使用浓度介于 0.001～10，优选 0.5～3 wt%，以混合物总重量为基准；

稳定剂，例如抗氧化剂、光稳定剂、氢过氧化物分解剂、自由基清除剂、抗微生物侵蚀稳定剂。

还可添加润湿剂、防腐剂、崩解剂、吸附剂、脱模剂和发泡剂(例如参见，H. Sucker 等人，《制药技术》，Thieme 出版社，斯图加特 1978)。

用于本发明目的的助剂也指为生产活性成分的固溶体所需要的物质。这类助剂的例子是季戊四醇和季戊四醇的四乙酸酯；聚合物，例如聚环氧乙烷类和聚环氧丙烷类及其嵌段共聚物(poloxamers)；磷脂，例如卵磷脂；乙烯基吡咯烷酮的均-和共聚物，表面活性剂，如聚氧乙烯 40 硬脂酸酯和柠檬酸以及琥珀酸，胆汁酸、胆甾醇等，例如可参见《J.L. Ford, Pharm. Acta Helv.》 61,69～88(1986)。

助剂也涵盖那些被加入用来控制活性成分溶解度的碱和酸(例如参见，K. Thoma 等人《制药工业》51,98～101(1989))。

决定助剂是否适用的唯一前提条件是足够的热稳定性。

为制备固态剂型，诸成分的塑性混合物(熔体)制备好以后进行成形步骤。诸成分的混合以及熔体的制备可采取各种不同的方式进行。混合可在熔体制备之前、期间和/或之后进行。例如，诸成分可首先混合，然后熔融，或者混合与熔融同时进行。然后，塑性混合物通常

要进行均化，以便使活性成分充分地分散。

然而，已证明较好的是，尤其当采用敏感活性成分时，首先将聚合物粘合剂熔融并且，适当的话，制备与传统药物添加剂的预混物，然后再在强力混合机中采用非常短的停留时间，将敏感的活性成分混入到塑性相中(均化)。活性成分，为此目的可以固体形式或者以溶液或分散体形式使用。

诸成分可一般直接用在生产过程中。然而，它们也可以液体形式，即，溶液、悬浮体或分散体等形式使用。

成分的液体形式的适宜溶剂主要是水或水混溶性有机溶剂或者它们与水的混合物。然而，也可使用与水不混溶的或混溶的有机溶剂。合适的水混溶性溶剂，特别是丙酮、C_1～C_4-链烷醇，例如乙醇、异丙醇或正丙醇、多元醇，例如乙二醇、甘油和聚乙二醇类。合适的水-不混溶溶剂是链烷烃，例如戊烷或己烷，酯，例如乙酸乙酯或乙酸丁酯、氯化烃，例如二氯甲烷，以及芳烃，例如甲苯和二甲苯。另一种可使用的溶剂是液态二氧化碳。

各个具体情况中使用的溶剂取决于要分散的成分及其性质。例如，药物活性成分通常以盐的形式使用，一般为水溶性盐。因此，水溶性活性成分可采取水溶液的形式使用，或者优选溶解在粘合剂的水溶液或分散体中。这同样也适用于可溶于 1 种或多种上述溶剂之一地活性成分，假如所用成分地液体形式是基于有机溶剂的话。

合适的话，代替熔融，也可采用溶解、悬浮或分散在上述溶剂中，要求和/或需要的话再加入适当助剂，例如乳化剂。随后，通常在适当设备中，例如在挤出机中移出溶剂，从而形成熔体。这种情况也将涵盖在下面的术语“混合”之中。

熔融和/或混合在为此目的惯用的设备中进行。特别合适的设备是挤塑机或者一种需要的话可加热并具有搅拌器的容器，例如捏合机(如同下面将要提到的那种类型)。

特别合适的混合设备是在塑料技术中用于混合的设备。合适的设备，例如描述在《塑料的制造和加工中的混合》，H. Pahl，VDI-出版社，1986。特别合适的混合设备是挤塑机和动态及静态混合机、以及搅拌容器、带有清料机构的单轴搅拌器，尤其是膏体混合机、多轴搅拌器，尤其是 PDSM 混合机、固体混合机，优选混合机/捏合机反应

器(例如，ORP、CRP、AP、DTB，由 List 供应，或者 Reactotherm，由 Krauss-Maffei 供应，或者 Ko-Kneader，Buss 供应)、槽式混合机和密炼机或者转子/定子系统(例如，Dispax，由 IKA 供应)。

在敏感活性成分的情况下，优选的是，首先将聚合物粘合剂放在挤塑机中熔融，然后在混合机/捏合机反应器中混入活性成分。另一方面，对于敏感程度较小的活性成分，可采用转子/定子系统以达到对活性成分的激烈分散。

混合设备的进料可照传统方式连续或者间歇进行，取决于设备设计。粉末状成分可按自由进料方式引入，例如通过一台称重加料器。塑性组合物可由挤出机直接供料或者经过一台齿轮泵，这在高粘度和高压的情况下尤其有利。液态介质可经由适当泵单元计量加入。

由粘合剂、活性成分以及适当的话，1 种或多种添加剂经混合和/或熔融获得的混合物可呈从膏体到粘液(塑性)或者流体状态，因此为可挤出的。混合物的玻璃化转变温度低于混合物中所有成分的分解温度。粘合剂优选应可溶于或可溶胀于生理介质中。

该方法中的混合及熔融步骤可在同一设备中或者在 2 或更多台单独操作的设备中进行。预混物的制备可在上面所描述的常规混合设备之一中进行。然后，此种类型的预混物可直接地喂入到，例如挤塑机中，随后挤出，适当的话其间还可加入其他成分。

在本发明方法中，作为挤塑机，可使用单螺杆机器、啮合螺杆机器或者多螺杆挤塑机，特别是双螺杆挤塑机，同向或反向旋转的，需要的话备有捏合圆盘。需要的话，在挤塑过程中蒸发出溶剂，此时该挤塑机一般应备有蒸发段。尤其优选的挤塑机是 Werner& Pfleiderer 供应的 ZSK 系列挤塑机。

得到的混合物优选不含溶剂，就是说，它既不含水也不含有机溶剂。塑性混合物的可热成形挤出物利用模具进行最终成形，从而制成固态剂型。按此方法还可生产多种多样的形状，具体取决于模具和成形方式。例如，可以采用挤塑机使挤出物在一条(输送)带与一个辊之间、在 2 条皮带之间或者在 2 个辊之间实现成形，正如描述在 EP-A-358 105 中那样。特别优选采用由 2 个反向旋转的模塑辊组成的模具，其中至少 1 个带有凹陷，以接受和成形该塑性混合物。此种类型的成

形通常被称之为压延，例如描述在 EP-A-240 904 中。另一些形状可由挤塑以及随后对挤出物进行热或冷切割获得，例如小颗粒并且形状均一的丸粒。热切割造粒通常产生透镜状剂型(片剂)，其直径介于 1～10 mm；而冷切割造粒则通常产生圆柱体产品，其直径比介于 1～10 mm，直径在 0.5～10 mm 范围。按此方式还可生产，例如椭圆片剂、包衣片剂、锭剂和小药丸。

改变表面性质的试剂向塑性混合物表面的施涂可按照多种多样的方式实施。譬如，挤出的塑性混合物可穿过改变表面性质的试剂浴或床。改变表面性质的试剂可喷雾、喷涂、刷涂和吹到预成形塑性混合物上，例如采用单组分或多组分喷嘴系统。还可采用转移辊。

尤其优选的方法是，改变表面性质的试剂首先以精细分散的形式施涂到模具表面，随后该表面再与塑性混合物相接触。塑性混合物每次接触模具表面以后，就重新施涂改变表面性质的试剂。因此，当采用具有 2 个反向旋转的辊的模具作为准备施涂改变表面性质的试剂的模塑辊时，二者至少 1 个(模塑辊)具有凹陷，用以接受并成形塑性混合物模塑压延机。一旦塑性混合物加入到凹陷中，塑性混合物的柔软，有时甚至发粘的表面便立刻粘上改变表面性质的试剂，二者之间就产生永久性附着。改变表面性质的试剂向模塑辊上的施涂，例如可通过令辊的底侧穿过浴，或者将试剂喷涂上去，或者采用刷子，例如采用带连接管的圆形刷刷涂进行。

特别好的结果，已采用下列改变表面性质的试剂、在下述浓度条件下(wt%，以剂量单位为基准)获得：硬脂酸镁(0.01～0.3%)、硬脂酸钙(0.01～0.3%)、二十二烷酸钙(0.01～0.3%)、富马酸十八烷基酯钠(0.01～1.0%)、卵磷脂(例如，蛋/大豆)(0.01～0.5%)、聚乙二醇(0.01～1.0%)、硬脂酸(0.01～1.0%)、氢化棉籽油(0.01～0.3%)、氢化蓖麻油(0.01～0.3%)、滑石粉(0.01～2.0%)、稻米淀粉(0.01～2.0%)、碳酸钙(0.01～1.0%)、二氧化钛(0.01～2.0%)、高度分散的二氧化硅(0.01～0.1%)、色淀的染料(0.01～0.5%)、氧化铁染料(0.01～0.5%)、硅氧烷(0.01～0.5%)、烷属烃(0.01～0.5%)、巴西棕榈蜡(0.01～0.5%)、蜂蜡(0.01～0.5%)、油酸乙酯(0.01～0.3%)、十八烷醇(0.01～1.0%)、表面活性剂，例如 Cremophor EL(0.01～0.3%)。

改变表面性质的液态试剂，例如聚乙二醇类、硅氧烷、烷属烃、油酸乙酯，可直接施涂上去，例如通过预成形塑性混合物或模具表面的浸渍或者刷涂或喷涂上去。可溶解在溶剂中的物质，例如可溶于水和醇中的卵磷脂，聚乙二醇(分子量不超过 1000 的)在水中，表面活性剂在水中或者，例如醇，可按如上所述配成溶液施涂上去。在溶剂中不能溶解或者溶解度不够的物质，例如硬脂酸镁、滑石粉或蜡，则可以它们在溶剂中的悬浮体或分散体形式进行施涂，合适的话，还可与上面所描述的改变表面性质的液体或溶解的试剂组合使用。另外，在溶剂中不能溶解或者溶解度不够的物质，当处于非常细的粉末形式(粒度小于约 50 μm)时，可借助空气喷雾装置(双组分喷嘴)喷涂上去。此类物质例如包括硬脂酸镁、碳酸钙、富马酸十八烷基酯钠、二氧化钛以及色淀染料。视所要求的喷涂速率而定，喷涂可采取干态(不加进一步的助剂)或者悬浮在诸如水和聚乙二醇之类的载体中或者在一种迅速蒸发的溶剂中，例如丙酮中。所描述的方法优选地适用于将改变表面性质的试剂施涂到即将进行压延的挤出产品上或者与塑性混合物接触的模具表面上。

本发明方法具有下列优点:按本发明制取的固态剂型仅在其表面包含改变表面性质的试剂，而不是沿着整个组合物。这样就可以大大减少改变表面性质的试剂的用量。而这又使得用同样数量活性成分可制成小得多的剂型，进而导致每批产量的提高，使得该生产方法有更好的成本效益。本发明方法所使用的改变表面性质的试剂也可以是与片剂组合物中的 1 种或多种成分不相容的介质，因为改变表面性质的试剂在空间上基本上处于与剂型的基质彼此分开。可以生产一种药物混合物原料批料，然后可根据要求给它提供不同的改变表面性质的试剂。特别是，在在使用改变表面性质并具有润滑作用的试剂时，与塑性混合物的发粘相联系的种种问题便可减少。该成形的剂型不需要完全冷却就可离开模具，因此制造速度得以提高而不出问题。

实例

制备了组成如下的维生素 B 复体挤出片剂:

维生素 B 复体	13.32%
Klucel EF	20.00%
Isomalt	66.68%

制成重 250.0 mg 的透镜片剂。

在制备中，维生素 B 复体、Klucel EF 和 isomalt 在容器混合机中混合约 20 min，然后挤出。试验 T1～T3 中有关挤出和压延机温度的全套参数载于下表中：

参数	T1	T2	T3
熔流速率(kg/h)	25	25	25
螺杆转速(rpm)	130	130	130
真空(毫巴)	150	105	105
进料段温度(℃)	23	23	23
段 1 温度(℃)	80	80	80
段 2 温度(℃)	100	100	100
段 3 温度(℃)	110	110	110
段 4 温度(℃)	110	110	110
机头温度(℃)	120	120	120
口模温度(℃)	120	120	125
压延机温度(℃)	18	12	30

结果，无法将片剂从模塑辊上揭下，因为粘附得很结实。在另一个试验中(T4)，仍采用试验 T3 的程序，但在 2 个压延辊每一个的下面放置装有油酸乙酯的盘子。辊在液体中的浸没深度调整到使辊最低点上的全部凹陷均被润湿(最低浸没深度)。上面所描述的片剂组合物已可以从经如此润湿的模塑辊上取下，实际上没有粘附。

在这种情况下，由于油酸乙酯的加入所致片剂重量的增加经称重测定，为约 0.1%.

在另一些试验中，采用了多种改变表面性质的试剂的组合，例如一种由 2%硬脂酸镁在 10%聚乙二醇 600 与水的混合物中的悬浮体。在该情况下，约 0.15%聚乙二醇和约 0.03%硬脂酸镁留在了挤出片剂上。